

M. Clement Jerdi  
J. Desmeules  
P. Dayer

# La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger

La glycoprotéine P (P-gp) est un transporteur membranaire qui a été décrit dans un premier temps au niveau des cellules tumorales, pour sa participation au développement de résistance au traitement anticancéreux. La P-gp est localisée dans plusieurs tissus, tels que les intestins, les reins, le foie, le système immunitaire, au

niveau de la barrière hémato-encéphalique et placentaire et possède une grande variabilité de substrats. Elle est sujette à des variations de sa fonction et de son expression causées, d'une part par un polymorphisme génétique, mais également par son induction ou inhibition par des médicaments ou des xénobiotiques.

## Mots-clés :

- glycoprotéine P
- MDR
- polymorphisme génétique

## Introduction

Les transporteurs membranaires, tout comme les systèmes enzymatiques tels que les cytochromes, sont des facteurs déterminants dans le devenir des médicaments dans l'organisme. La glycoprotéine P (P-gp) appartient à la superfamille des transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*) et est probablement l'un des transporteurs les plus importants impliqués dans la biodisponibilité de xénobiotiques chez l'homme. Elle limite l'absorption des médicaments à partir du tractus gastro-intestinal, en favorise l'élimination dans l'urine et la bile, mais participe aussi à un rôle de barrière protectrice pour le SNC et le fœtus. Ces dernières années, plusieurs polymorphismes du gène *MDR1* (*Multi Drug Resistance*) ont été identifiés. Cette revue résume la distribution interethnique de ces polymorphismes et leurs effets sur la pharmacocinétique/pharmacodynamie des médicaments et sur les risques de maladies.

## Description et localisation

La P-gp est le produit du gène *MDR1*, situé sur la région chromosomique 7q21 et consistant en 28 exons codant pour une protéine de 1280 acides aminés (environ 170 KDa).

La P-gp a dans un premier temps été décrite au niveau des cellules tumorales, où elle participe au phénomène de résistance aux chimiothérapies anticancéreuses (*Multi Drug Resistance*, *MDR*).<sup>1</sup> Elle agit comme une protéine transmembranaire qui expulse le médicament hors des cellules. On la trouve localisée sur la surface apicale des cellules épithéliales du côlon et du jéjunum, sur les hépatocytes du côté du canal biliaire, sur la surface apicale des cellules épithéliales du pancréas et des tubules proximaux rénaux. L'expression de la P-gp à ces points stratégiques contribue à réduire l'absorption de xénobiotiques à partir du tractus gastro-intestinal et favorise ainsi l'élimination de substances toxiques endogènes et exogènes par l'urine et la bile. On retrouve aussi la P-gp

sur la surface luminale de l'endothélium des capillaires sanguins du cerveau, des testicules et du placenta. Elle protège ainsi ces « sanctuaires » en participant à la barrière respectivement hémato-encéphalique (BHE) et placentaire. La P-gp est également localisée dans les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, les cellules sanguines mononucléaires périphériques, les macrophages matures, les cellules *Natural Killer* (NK) et les lymphocytes T et B. Le rôle de la P-gp au niveau des systèmes immunitaires et hématologiques est encore hypothétique, mais elle pourrait être impliquée dans le transport de certaines interleukines (IL-2 et IL-4) et d'interféron gamma, ainsi que dans la protection des cellules souches contre des composés endogènes et des xénobiotiques (fig. 1).<sup>2</sup>

## Variabilité génétique

La P-gp montre une grande variabilité interindividuelle d'expression et de fonction, ceci ayant une influence directe sur la disponibilité systémique de ses substrats. Cette variabilité est en partie due à un polymorphisme génétique auquel est soumis le gène *MDR1*.

A ce jour, près de trente mutations du type SNP (*single nucleotide polymorphism*) ont été identifiées sur le gène *MDR1*. La plupart sont introniques ou silencieuses et ne modifient pas la séquence d'acides aminés de la protéine. Le premier criblage systématique du gène *MDR1* a été effectué par Hoffmeyer et coll. en 2000.<sup>3</sup> Les 28 exons et la région promotrice ont été amplifiés par PCR (*polymerase chain reaction*) chez 188 individus Caucasiens. Par ce moyen, quinze SNP ont été détectés dont six localisés dans la région codante. Seules neuf de ces mutations altèrent la séquence d'acides aminés de la P-gp. Les mutations les plus investiguées sont la G2677T/A, localisée au niveau de l'exon 21, dans le deuxième domaine transmembranaire et conduisant à un changement d'acide aminé Ala pour Ser ou Thr, et la mutation silencieuse C3435T localisée au niveau de l'exon 26.

### The P-glycoprotein : an important transporter for drug disposition

The P-glycoprotein (P-gp) is a membrane transporter first described in tumor cells where it contributes to the phenomenon of Multi Drug Resistance (MDR) against anticancer agents. The P-gp is expressed in several tissues such as the intestine, the liver, the kidney and the immune system, and participates in the blood-brain and the placental barrier. P-gp has a very broad substrate specificity, and shows also interindividual variability of expression and function caused by genetic polymorphism and inhibition/induction by drugs or xenobiotics.

Med Hyg 2004 ; 62 : 704-9

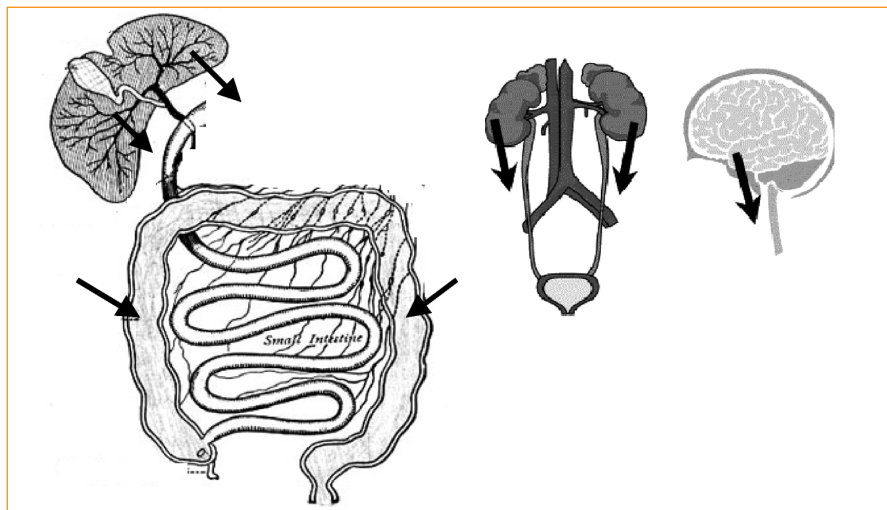


Fig. 1. Expression de la P-gp dans différents tissus.

Les flèches indiquent le sens du transport effectué par la P-gp, induisant une diminution des concentrations intracellulaires de ses substrats.  
(Figure adaptée de Fromm MF).<sup>35</sup>

## Bibliographie

- 1 Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 1461: 237.

Hoffmeyer et coll. ont également rapporté, pour la première fois, une association entre un polymorphisme génétique de la P-gp et son taux d'expression dans le duodénum chez l'homme. Le génotype 3435TT a été associé à une expression plus faible du transporteur que les génotypes CT et CC. Cette mutation est soumise à une transmission de type autosomal récessive.

Référence	Population	Nombre de patients	Génotype	Fréquence %
30	Caucasien, Allemagne	461	3435CC/TT	21/29
12	Caucasien, Québec		3435 CC /TT	16/29
31	Caucasien, Allemagne	537	3435CC	26
10	Caucasien, Royaume-Uni	190	3435CC/TT	24/28
	Caucasien, Portugal	100	3435CC/TT	22/36
32	Caucasien, Afrique du Sud	7	3435CC/TT	14/43
11	Caucasien, Pologne	122	3435 CC/TT	42/17
33	Caucasien, Espagne	408	3435 CC/TT	26/22
31	Africain, Ghana	172	3435CC	83
	Afro-américains	41	3435CC	61
10	Africain, Ghana	206	3435CC/TT	67/0
	Africain, Kenya	80	3435CC/TT	70/4
	Afro-Américain	88	3435CC/TT	68/1
	Africain, Soudan	51	3435CC/TT	52/6
32	Africain, Afrique du Sud	110	3435CC/TT	76/4
10	Asiatique, Asie du Sud-ouest	89	3435CC/TT	15/47
	Asiatique, Chine	132	3435CC/TT	32/26
	Asiatique, Philippines	60	3435CC/TT	38/20
	Asiatique, Saudi	96	3435CC/TT	37/26
31	Asiatique, Japon	50	3435CC	34
32	Indien, Afrique du Sud	103	3435CC/TT	17/33
34	Asiatique, Japon	48	3435 CC/TT	29/27

Tableau 1. Variabilité interethnique de polymorphisme C3435T du gène MDR1.

## Mesure de l'activité de la P-gp in vivo

L'activité in vivo de la P-gp a été évaluée en mesurant les concentrations plasmatiques au *steady-state* après administration orale de digoxine. Les volontaires soumis à une même dose de digoxine et porteurs de l'allèle T avaient des concentrations plasmatiques de digoxine mesurées plus élevées que les sujets porteurs du génotype CC. La digoxine est choisie comme substrat-test pour évaluer l'activité de la P-gp in vivo, parce que sa cinétique est majoritairement indépendante du métabolisme oxydatif. La fexofénadine, un antihistaminique, a également été utilisée comme substrat-test. Cependant, avec l'un et l'autre de ces substrats, des résultats contradictoires à ceux de Hoffmeyer et coll. ont été rapportés et un doute persiste concernant la corrélation entre le génotype et les concentrations plasmatiques de substrats.<sup>4,5,6</sup> Les possibles explications de ces contradictions ont été les suivantes: la mutation 3435 étant silencieuse, il se peut qu'elle ne soit pas directement responsable de la variabilité de fonction de la P-gp, mais elle pourrait être le marqueur d'autres mutations auxquelles elle serait liée. L'analyse d'un seul SNP ne suffit pas à caractériser sans ambiguïté la relation entre le phénotype et le génotype. L'analyse d'haplotype consistant en une combinaison d'autres SNP avec le 3435C/T est plus appropriée. Les autres raisons évoquées étant que la biodisponibilité de la plupart des substrats de la P-gp dépend aussi d'autres facteurs (autres transporteurs, régime alimentaire).<sup>7,8,9</sup>

## Variabilité interethnique

Des variabilités significatives de la fréquence d'expression des polymorphismes génétiques de la P-gp existent entre les populations d'origines ethniques différentes, particulièrement pour la mutation C3435T (tableau 1). Chez les Caucasiens et les Asiatiques, la fréquence des individus homozygotes pour l'allèle C ou T est de 25%, alors que chez les Africains, la fréquence du génotype 3435TT n'atteint guère plus de 6%. D'autres variabilités liées aux origines ont été observées: dans une population de l'est de l'Europe, les fréquences des génotypes CC, CT et TT diffèrent de celles trouvées dans des populations de l'ouest de l'Europe, avec respectivement des taux de 42%, 41% et 17%, et dans une population francophone du Québec, la fréquence des génotypes CC, CT et TT était de 16%, 55% et de 29%.<sup>10-13</sup>

## P-gp, polymorphisme et traitements médicamenteux

La variabilité d'expression de la P-gp, résultant du polymorphisme du gène MDR1, a un impact sur l'absorption et la distribution des médicaments. Chez des individus avec des

- 2 Drach J, Gsur A, Hamilton G, et al. Involvement of P-gp in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4, and interferon-gamma in normal human T lymphocytes. *Blood* 1996; 88: 1747-54.
- 3 Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-gp expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473-8.
- 4 Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy japans subjects. *Pharm Res* 2001; 18: 1400-4.
- 5 Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 189-99.
- 6 Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, et al. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-gp substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharm* 2002; 53: 526.
- 7 Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. MDR1 genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1391-400.
- 8 John A, Kopke K, Gerloff T, et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-gp MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 584-94.
- 9 Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E, et al. Digoxin pharma-

taux faibles de P-gp intestinale, la quantité de médicament substrat absorbée sera plus importante, et ainsi les concentrations plasmatiques plus élevées. Des modifications des concentrations plasmatiques de substrats de la P-gp peuvent aussi être la conséquence d'une interaction avec un inducteur ou inhibiteur.

La glycoprotéine transporte une large variété de substrats qui ont en commun d'être hydrophobes, neutres ou chargés positivement, et ont une masse moléculaire située entre 200 et 1800 Da. Parmi les médicaments transportés par cette protéine (tableau 2), on trouve des agents anticancéreux, des médicaments cardiaques, des  $\beta$ -bloquants, des inhibiteurs de la protéase VIH, des antibiotiques, des immunosuppresseurs et des analgésiques opioïdes. Une relation entre les substrats du CYP3A4 et ceux de la P-gp pourrait exister. En effet, la majorité des substrats et inhibiteurs de la P-gp le sont aussi du CYP3A4. Le gène du CYP3A4 est situé sur le même chromosome que le gène MDR1, à la position q22 et il pourrait y avoir une éventuelle liaison génétique (corégulation) entre ces deux gènes. Une corrélation entre le polymorphisme C3435T du MDR1 et le taux d'expression du CYP3A4 intestinal a d'ailleurs été observée dans une étude, mais des investigations sont encore nécessaires pour véri-

fier cette hypothèse que la mutation C3435T serait liée à une quelconque mutation sur le gène CYP3A4 (tableau 2).<sup>14,15</sup>

## Tacrolimus

Le tacrolimus, tout comme la ciclosporine et le sirolimus sont des agents immunosuppresseurs substrats de la P-gp. Une très grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques et des concentrations plasmatiques (dix fois) a été observée après une dose fixe de tacrolimus. Bien que les taux efficaces soient mal caractérisés, il est toutefois établi que des concentrations trop faibles mettent en péril l'efficacité immunosuppressive. La régulation de l'absorption intestinale par la P-gp est un facteur contribuant à cette grande variabilité de biodisponibilité. Le génotype 3435 CC, associé avec des taux de P-gp intestinales plus élevées, a été corrélé avec des concentrations plasmatiques de tacrolimus plus faibles que chez les individus porteurs du génotype CT ou TT. L'expression de la P-gp a non seulement une influence sur la pharmacocinétique des immunosuppresseurs, mais aussi sur la pharmacodynamie. Par son expression sur les lymphocytes, la P-gp influence les concentrations intracellulaires du médicament, et ainsi l'efficacité de l'immunosuppression. Ainsi, des patients avec une expression élevée de la P-gp ont une incidence plus élevée de rejets de greffe et la posologie chez les homozygotes pour l'allèle C doit être augmentée. Ceci est particulièrement important pour les personnes d'origine africaine, puisqu'on sait que le génotype sauvage CC s'exprime avec une fréquence allant jusqu'à 80% environ dans cette population et témoigne d'une bonne fonctionnalité du transporteur.<sup>16</sup> A l'inverse, une diminution d'expression de la P-gp conduisant à une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus pourrait favoriser l'apparition d'effets indésirables rénaux et centraux connus avec les médicaments immunosuppresseurs.<sup>17</sup>

## Phénytoïne

La phénytoïne est un anticonvulsivant ayant une pharmacocinétique non linéaire qui montre une grande variabilité interindividuelle. A cause de sa fenêtre thérapeutique étroite, il est important d'obtenir les taux plasmatiques adéquats. Les différences interindividuelles peuvent en grande partie être expliquées, d'une part par les polymorphismes génétiques du CYP2C9, par lequel la phénytoïne est métabolisée et, d'autre part de la P-gp, dont elle est substrat. Le génotype 3435CC est en effet retrouvé plus souvent chez les patients avec des faibles taux de phénytoïne.<sup>18</sup>

## Antiprotéases VIH

La biodisponibilité des antiprotéases dépend de leur transport par la P-gp au niveau intestinal.

### Substrats

#### Anticancéreux

Amsacrine  
Colchicine  
Docétaxel  
Etoposide  
Imatinib  
Irinotécan  
Ivermectine  
Paclitaxel  
Tétoposide  
Topotécan  
Vinblastine  
Vincristine  
Vindésine

#### Antibiotiques

Actinomycine  
Azithromycine  
Ciprofloxacine  
Dactinomycine  
Daunorubicine  
Doxorubicine  
Epirubicine  
Erythromycine  
Lévofloxacine  
Mitomycine  
Mitoxantrone  
Rifampicine  
Sparfloxacine  
Tétracycline

#### Cardiovasculaires

Acébutolol  
Atorvastatine  
Célibrolol  
Digitoxine  
Digoxine  
Diltiazem

Losartan  
Lovastatine  
Mibéfradil  
Phénytoïne  
Quinidine  
Talinolol  
Vérapiam

#### Antiviraux

Amprénariv  
Indinavir  
Lopinavir  
Nelfinavir  
Ritonavir  
Saquinavir  
Zidovudine

#### Opioïdes

Lopéramide  
Méthadone  
Morphine

#### Immunosuppresseurs

Ciclosporine  
Sirolimus  
Tacrolimus

#### Hormones

Cortisol  
Dexaméthasone  
Estradiol  
Hydrocortisone  
Prednisolone

#### Autres

Cimétidine  
Dompéridone  
Fexofénadine  
Méfloquine  
Ondansétron

Phénobarbital  
Ranitidine  
Terféndine

#### Inhibiteurs

##### Anticancéreux

Etoposide  
Ivermectine  
Tamoxifène  
Vinblastine  
Vincristine

##### Antibiotiques

Azithromycine  
Clarithromycine  
Daunorubicine  
Doxorubicine  
Erythromycine

##### Cardiovasculaires

Acébutolol  
Amiodarone  
Atorvastatine  
Célibrolol  
Dipyridamole  
Félopidine  
Lovastatine  
Mibéfradil  
Nicardipine  
Nifédipine  
Quinidine  
Quinine  
Simvastatine  
Talinolol  
Vérapiam

##### Antiviraux

Indinavir  
Nelfinavir  
Ritonavir

Saquinavir

##### Antifongiques

Itraconazole  
Kétoconazole

##### Opioïdes

Lopéramide  
Méthadone

##### Immunosuppresseurs

Ciclosporine  
Tacrolimus

##### Antidépresseurs

Fluoxétine  
Paroxétine  
Sertraline

##### Autres

Bromocriptine  
Fexofénadine  
Jus de pamplemousse  
Méfloquine  
Progestérone  
Spironolactone  
Terféndine

##### Inducteurs

Dexaméthasone  
Efavirenz  
Millepertuis  
Résérpine  
Rifampicine

Tableau 2. Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp.



- okinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 809-12.
- 10 Ameyaw MM, Regateiro F, Li T, et al. MDR1 pharmacogenetics: Frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 217-21.
  - 11 Jamrozik K, Balcerzak E, Mlynarski W, et al. Distribution of allelic variants of functional C3435T polymorphism of drug transporter MDR1 gene in a sample of Polish population. *Pol J Pharmacol* 2002; 54: 495-500.
  - 12 Michaud V, Turgeon J. L'importance clinique des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450: de la fiction à la réalité. *Pharmactuel* 2003; 36: 88-96.
  - 13 Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-gp expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1295-310.
  - 14 Goto M, Masuda S, Saito H, et al. C3435T polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than P-gp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 451.
  - 15 Marzolini C, Paus E, Buclin T, et al. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 13-33.
  - 16 Zheng HX, Webber S, Zeevi A, et al. Tacrolimus dosing in pediatric heart transplant patients is related to CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms. *Am J Transpl* 2003; 3: 477-83.
  - 17 Lo A, Burckart GJ. P-glycoprotein and drug therapy in organ transplantation. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 995.
  - 18 Kerb R, Aynacioglu AS, Brockmoller J, et al. The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J* 2001; 1: 204-10.
  - 19 Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. *Lancet* 2002; 359: 30-6.
  - 20 Tanaka H, Matsumoto K, Ueno K, et al. Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 178.
  - 21 Bogman K, Peyer AK, Torok M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and P-glycoprotein modulation. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1183.
  - 22 Lucia MB, Cauda R, Landay AL, et al. Transmembrane P-gp in HIV infection: Analysis of lymphocyte surface expression and drug-unrelated function. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11: 893-901.
  - 23 Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 26.
  - 24 Longueaux S, Delomenie C, Gallou C, et al. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma: A study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes. *Cancer Res* 1999; 59: 2903.
  - 25 Schwab M, Schaeffeler E, Marx C,

Or, le transporteur n'est pas seulement exprimé au niveau intestinal, mais également sur les lymphocytes, site majeur de la réplication du virus. Des concentrations intracellulaires réduites du médicament diminuent l'efficacité du traitement. Ceci a été démontré par l'étude de Fellay et coll.<sup>19</sup> Les taux de P-gp sur les cellules sanguines mononucléaires périphériques sont plus faibles chez les individus homozygotes TT. Six mois après le début du traitement, ceux-ci voient une augmentation de leurs cellules CD4 plus importante que les individus CT ou CC, le médicament ayant une plus grande capacité à pénétrer dans les cellules infectées par le VIH. Par contre, les concentrations plasmatiques sont plus faibles chez ces mêmes individus homozygotes TT, possiblement en raison de l'induction du CYP3A4 responsable du métabolisme des antiprotéases, ou par une compensation du manque de P-gp au niveau intestinal par d'autres transporteurs. Cette apparente contradiction souligne la complexité de l'interprétation des mesures des concentrations plasmatiques ou *therapeutic drug monitoring* avec les médicaments antirétroviraux.

### Exemple d'interaction médicamenteuse

La digoxine est substrat de la P-gp et indépendante du système enzymatique des CYP. Une administration simultanée avec un médicament inhibiteur de la P-gp peut être à l'origine d'une interaction médicamenteuse illustrée par une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine. Un tel effet a été observé avec la clarithromycine. L'augmentation des concentrations de digoxine après une dose orale de 400 mg de clarithromycine par jour a conduit à une augmentation d'environ 70% des concentrations de digoxine. Ainsi, un réajustement posologique peut être nécessaire chez les patients sous traitement de digoxine et qui reçoivent conjointement un inhibiteur de la P-gp.<sup>20</sup>

Une augmentation des taux plasmatiques des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) a été observée avec une administration simultanée de ciclosporine, pouvant conduire à des effets secondaires musculaires graves causés par ces hypolipémiants. Cette augmentation des taux plasmatiques peut être expliquée par une inhibition, par la ciclosporine, à la fois de la P-gp et du CYP3A4. D'autres transporteurs pourraient également être impliqués. En effet, une augmentation de la disponibilité systémique de la pravastatine a également été observée avec la ciclosporine, cependant cette statine n'est que faiblement métabolisée par le CYP3A4 et ne semble pas être un substrat de la P-gp. Cette interaction est vraisemblablement provoquée par une inhibition d'un autre transporteur, le cMOAT (*canalicular multispecific organic anion transporter*).<sup>21</sup>

## Polymorphisme de la P-gp et maladies

Bien que le rôle physiologique exact de la P-gp ne soit pas totalement élucidé, il est concevable qu'elle prévienne l'accumulation de substances potentiellement nuisibles dans l'organisme. Ainsi, le polymorphisme génétique associé à une variabilité d'expression de la P-gp pourrait contribuer à une éventuelle susceptibilité ou protection face à des maladies. La fréquence élevée du génotype CC observé chez les Africains pourrait, par exemple, offrir une protection sélective contre des infections gastro-intestinales endémiques sévissant dans ces pays. D'autres exemples de l'influence du polymorphisme génétique de la P-gp sur les maladies sont suggérés.

### Sida

La P-gp ne joue pas seulement un rôle sur les résultats du traitement du sida, mais également sur l'évolution de la maladie. Une surexpression de la P-gp pourrait réduire la pénétration du virus dans les lymphocytes T par interférence de la fusion du virus avec la membrane cellulaire. Une étude a montré que la fonction de la P-gp des lymphocytes T et B était significativement réduite chez les patients VIH+ par rapport aux contrôles. Le rôle de la P-gp dans la maladie du sida et son traitement est donc complexe. Les cellules exprimant des taux élevés de P-gp pourraient être plus résistantes à une infection par le virus, mais réduiraient également l'efficacité des inhibiteurs de la protéase.<sup>22</sup>

### Tumeur épithéliale rénale

Le génotype 3435TT semble être un facteur de risque des carcinomes cellulaires rénaux. En effet, chez des patients souffrant d'un carcinome cellulaire rénal, la fréquence des homozygotes TT était significativement plus élevée que dans un groupe contrôle.<sup>23</sup> L'hypothèse émise étant que les personnes avec une plus faible expression de P-gp rénale seraient moins protégées d'une accumulation intracellulaire de composés carcinogènes dans le tissu rénal. Cependant, l'expression de P-gp n'est pas le seul facteur déterminant le risque d'un carcinome cellulaire rénal. La présence de mutations au niveau de plusieurs enzymes (NAT2, CYP1A) impliqués dans la détoxification de xénobiotiques pourrait également être associée à une augmentation du risque de tumeur rénale. Cette hypothèse reste cependant controversée.<sup>24</sup>

### Maladie inflammatoire intestinale

L'étiologie exacte des maladies inflammatoires intestinales telles que les colites ulcéreuses

- et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 26.
- 26 Segal I, Tim LO, Hamilton DG, et al. The rarity of ulcerative colitis in South African blacks. *Am J Gastroenterol* 1980; 74: 332.
- 27 Furuno T, Landi MT, Ceroni M, et al. Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-gp (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 529.
- 28 Tsujikawa K, Dan Y, Nogawa K, et al. Potentiation of domperidone-induced catalepsy by a P-glycoprotein inhibitor, cyclosporin A. *Biopharm Drug Dispos* 2003; 24: 105.
- 29 Vogelgesang S. Deposition of Alzheimer's beta-amyloid is inversely correlated with P-gp expression in the brains of elderly nondemented humans. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 535.
- 30 Cascorbi I, Gerloff T, John A, et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 169.
- 31 Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, et al. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *Lancet* 2001; 358: 383.
- 32 Chelule PK, Gordon M, Palanee T, et al. MDR1 and CYP3A4 polymorphisms among African, Indian, and white populations in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 195.
- 33 Bernal ML, Sinues B, Fanlo A, et al. Frequency distribution of C3435T mutation in exon 26 of the MDR1 gene in a Spanish population. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 107.
- 34 Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: Relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 1137.
- 35 Fromm MF. Genetically determined differences in P-glycoprotein function: Implications for disease risk. *Toxicology* 2002; 181: 299.

## Adresse des auteurs :

Mme Mallorie Clement Jerdi,  
Dr Jules Desmeules  
et Pr Pierre Dayer  
Service de pharmacologie et  
toxicologie cliniques  
HUG  
1211 Genève 14  
mallorie.clement@hcuge.ch

ses ou la maladie de Crohn reste encore floue. Il y a quelques évidences indiquant que la flore intestinale endogène pourrait être un des facteurs impliqués dans la pathogenèse de l'inflammation intestinale et qu'une perturbation de la barrière cellulaire protectrice encourage le développement d'une maladie inflammatoire. Le rôle physiologique de la P-gp, en participant à la barrière intestinale, pourrait être de prévenir l'entrée de toxines bactériennes dans la muqueuse de la paroi intestinale et d'offrir une protection contre une réponse immunologique exagérée vis-à-vis de la flore endogène.

Il a été montré sur un collectif de 149 patients souffrant de colite ulcéreuse et de 126 patients avec une maladie de Crohn, que l'allèle 3435T était significativement plus fréquente que chez des contrôles.<sup>25</sup> Des études épidémiologiques ont révélé une incidence de colite ulcéreuse plus faible dans les populations africaines connues pour avoir une fréquence de l'allèle T plus faible.<sup>26</sup>

## Maladie de Parkinson

Des facteurs à la fois génétiques et environnementaux participent possiblement à la pathogenèse de la maladie de Parkinson. La P-gp participe à la barrière hémato-encéphalique, et une faible expression du transporteur pourrait résulter dans une moins bonne protection du cerveau face à des xénobiotiques neurotoxiques. Bien que n'étant pas statistiquement significatifs, les résultats d'une étude ont montré une fréquence du génotype 3435TT plus élevée chez des patients parkinsoniens que chez des individus sains.<sup>27</sup> Les syndromes parkinsoniens secondaires aux médicaments antidopaminergiques tels que les antipsychotiques ou les stimulants de la motricité digestive (métoclopramide, sulpiride) sont dus à leur passage de la barrière hémato-encéphalique, ces médicaments étant de très faibles substrats de la P-gp. La dompéridone est également un puissant antagoniste de la dopamine, mais elle ne provoque qu'exceptionnellement des symptômes extrapyramidaux à cause de son faible passage à travers la barrière hémato-encéphalique, la P-gp étant responsable de cette expulsion hors du SNC. Ainsi, il est tout à fait envisageable que des effets indésirables neurolo-

giques surviennent en cas d'administration simultanée avec un inhibiteur de la P-gp.<sup>28</sup>

## Alzheimer

Le dépôt dans le cerveau de la protéine  $\beta$ -amyloïde, qui se produit normalement pendant le vieillissement, est accéléré chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer. Une corrélation inverse, significative, entre l'expression de la P-gp et le dépôt de protéine  $\beta$ -amyloïde a été établie, après autopsie de tissu cérébral. La P-gp pourrait donc intervenir au niveau de l'élimination de la protéine  $\beta$ -amyloïde du cerveau.<sup>29</sup>

## Conclusion

La glycoprotéine P est une protéine transmembranaire participant au transport de certains médicaments et autres xénobiotiques, principalement au niveau intestinal, rénal, de la barrière placentaire et hémato-encéphalique. Elle est soumise à un polymorphisme génétique, provoquant une variabilité interindividuelle et interethnique de son activité. Ce polymorphisme peut expliquer en partie les différences de biodisponibilité de certains médicaments d'un individu à un autre, conduisant à une augmentation de la toxicité ou à une diminution d'efficacité d'un traitement, et peut-être aussi les susceptibilités face à certaines maladies. Elle offre une cible potentielle pour les interactions médicamenteuses et l'identification du substrat et du degré d'activité de la P-gp pourrait être utile dans la prédiction de leur survenue.

A ce jour, aucun test de phénotypisation n'a été formellement validé, la digoxine semble cependant être un bon substrat-test pour évaluer l'activité in vivo de la P-gp. Concernant les tests de génotypisation, le problème majeur réside dans la corrélation que l'on peut établir entre le génotype et le phénotype. Une association entre le SNP 3435C/T et l'expression de la P-gp existe, mais il semblerait qu'une analyse par haplotype (association d'autres SNP avec le 3435) prédirait mieux le phénotype du MDR1. ■